



Eur pâisches Patentamt
Eur pean Patent Office
Office européen des brev ts

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 346 281
A1

(2)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89810405.4

(5) Int. Cl.4: C 07 C 125/077

(22) Anmeldetag: 30.05.89

C 07 C 83/10, A 61 K 31/27

(30) Priorität: 08.06.88 CH 2181/88

(7) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.12.89 Patentblatt 89/50

(72) Erfinder: Peter, Heinrich, Dr.
Bündtenweg 69
CH-4102 Binningen (CH)

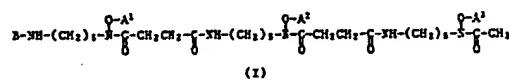
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Moerker, Théophile
Ergolzstrasse 72
CH-4414 Füllinsdorf (CH)

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES + GR.

(54) Carbamoylierte Hydroxamsäurederivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(55) Beschrieben sind O-Carbamoylderivate von Desferrioxamin B der Formel I,



mehnähren oder durch Eisen(III)-abhängige pathogene Organismen verursacht werden, therapeutisch anwendbar. Die Verbindungen der Formel I sind z.B. durch konventionelles Umsetzen von N-substituiertem Desferrioxamin B mit einem Isocyanatoalkansäureester erhältlich.

EP 0 346 281 A1

In welcher mindestens einer der Reste A¹, A² und A³ für einen Carbamoylrest der Teilformel -CO-NH-Alk-CO-O-R¹ (II) steht, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl und Alk unsubstituiertes oder durch Hydroxyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxykarbonyl, Carbamoyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl oder Indolyl substituiertes C₁-C₇-Alkylen bedeuten, und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen von einer Carbonsäure abgeleiteten Acylrest Ac stehen, und B für Wasserstoff oder einen Acylrest Ac steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O-)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist. Diese Verbindungen bilden starke Eisen(III)-und Aluminium-Komplexe innerhalb lebender Zellen. Sie sind deshalb zur Behandlung von krankhaften Zuständen in Warmblütern einschliesslich des Menschen, welche mit einem Ueberschuss an Eisen(III) oder Aluminium im Körper zusam-

English Abstract for EP 0 346 281 B1

T S1/TI, PN, IN, AB/ALL

>>>Some display codes not found in file 351: IN

1/TI, PN, IN, AB/1

DIALOG(R) File 351: (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

New O-carbamoyl- des-ferrioxamine B derivs. - for treating disorders associated with excessive concn. of iron or aluminium ions, effective when given orally

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 346281	A	19891213	EP 89810405	A	19890530	198950	B
PT 90759	A	19891229				199004	
DK 8902786	A	19891209				199009	
JP 2042052	A	19900213	JP 89143187	A	19890607	199012	
EP 346281	B1	19920617	EP 89810405	A	19890530	199225	
DE 58901673	G	19920723	DE 501673 EP 89810405	A	19890530	199231	
ES 2042061	T3	19931201	EP 89810405	A	19890530	199401	

Abstract (Basic): EP 346281 A

O-carbamoyl-desferrioxamine B derivs. of formula (I) and their salts are new: (where at least one of A1, A2 and A3 = -CO.NH.alk.COOR1a (II); R1a = 1-4C alkyl or 2-4C alkenyl; alk = 1-7C alkylene opt. subst. by OH, 1-4C alkanoyloxy, amino, 1-4C alkoxy carbonyl, CONH2, phenyl (itself opt. subst. by OH or OMe) or indolyl; any of A1, A2 and A3 which are not (II), are H or carboxylic acyl (Ac); B = H or Ac other than alkyl-O-(CH2CH2=q-CO, where q is greater than 5).

USE/ADVANTAGE - (I) form strong complexes, in living cells, with ferric and Al ions, so are useful for treating disorders in warm blooded animals which are (1) associated with an excess of such metal ions (e.g. haemochromatosis, liver cirrhosis, thalassaemia major or sickle cell anaemia in the case of Fe, or dialysis encephalopathy, osteomalacia and Alzheimer disease in the case of Al) or (2) caused by ferric-dependent pathogens

Abstract (Equivalent): EP 346281 B

O-carbamoyl-desferrioxamine B derivs. of formula (I) and their salts are new: (where at least one of A1, A2 and A3 = -CO.NH.alk.COOR1a (II); R1a = 1-4C alkyl or 2-4C alkenyl; alk = 1-7C alkylene opt. subst. by OH, 1-4C alkanoyloxy, amino, 1-4C alkoxy carbonyl, CONH2, phenyl (itself opt. subst. by OH or OMe) or indolyl; any of A1, A2 and A3 which are not (II), are H or carboxylic acyl (Ac); B = H or Ac other than alkyl-O-(CH2CH2=q-CO, where q is greater than 5).

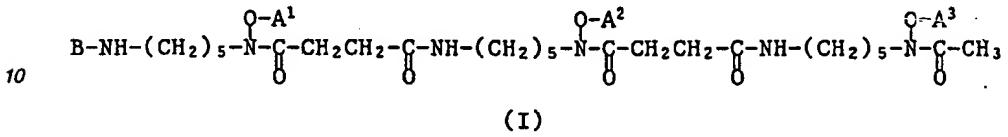
USE/ADVANTAGE - (I) form strong complexes, in living cells, with ferric and Al ions, so are useful for treating disorders in warm blooded animals which are (1) associated with an excess of such metal ions (e.g. haemochromatosis, liver cirrhosis, thalassamia major or sickle cell anaemia in the case of Fe, or dialysis encephalopathy, osteomalacia and Alzheimer disease in the case of Al) or (2) caused by ferric-dependent pathogens (e.g. maleria). (18pp Dwg.No. 0/0)

?

Beschreibung

Carbamoyliert Hydroxamsäure und Verfahren zu ihrer Herstellung

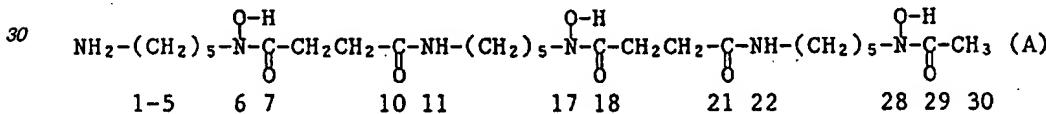
Die Erfindung betrifft neue Carbamoylderivate von Hydroxamsäuren, insbesondere von Trihydroxamsäuren, welche unter der Bezeichnung Ferrioxamine und speziell Desferrioxamine als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, insbesondere Actinomyceten, bekannt sind. Darunter betrifft die Erfindung vor allem die von Desferrioxamin B abgeleiteten O-Carbamoylderivate der allgemeinen Formel I,



In welcher mindestens einer der Reste A¹, A² und A³ für einen Carbamoylrest der Teilformel -CO-NH-Alk-CO-O-R₁^a (II) steht, worin R₁^a C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl und Alk unsubstituiertes oder durch Hydroxyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl oder Indolyl substituiertes C₁-C₇-Alkylen bedeuten, und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen von einer Carbonsäure abgeleiteten Acylrest Ac stehen, und B für Wasserstoff oder einen Acylrest Ac steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O-)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, sowie Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der oben genannten Verbindungen, sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren zu ihrer Herstellung; ferner auch die therapeutische Anwendung dieser Verbindungen und diese enthaltender pharmazeutischer Zusammensetzungen bei Warmblütern einschliesslich des Menschen.

Desferrioxamin B, der Grundstoff der Acylate der vorliegenden Erfindung, ist bereits längere Zeit bekannt (H. Bickel, H. Keberle und E. Vischer: *Helv.Chim.Acta* **46**, 1385-9 [1963]). Seine chemische Struktur entspricht der Formel



35 und wird im Einklang mit der Regel C-06 (Austausch-Nomenklatur der offiziellen IUPAC-Nomenklatur) mit den systematischen Namen 6,17,28-Trihydroxy-7,10,18,21,29-pentaoxo-6,11,17,22,28-pentaazatriacontylamin bezeichnet. Der Einfachheit halber werden jedoch nachfolgend die Namen der Acylate vom trivialen Namen abgeleitet, wobei die Lage einzelner Acylereste jeweils auf den Aminostickstoff N bzw. die als O, O' und O'' bezeichneten Sauerstoffatome der Hydroxylgruppen In Stellungen 6, 17, bzw. 28 bezogen wird.

Zu den markantesten Eigenschaften von Desferrioxamin B und seinen Additionssalzen, die mit einem Aequivalent Säure gebildet werden, gehört die Fähigkeit, sich zu stabilen Chelat-artigen Metallkomplexen, insbesondere mit trivalenten Metallionen, wie Chrom(III)-, Aluminium- und in erster Linie Eisen(III)-Ionen, zu verbinden. Dies verleiht Desferrioxamin B die wertvolle pharmakologische Wirksamkeit, die Ablagerung eisenhaltiger Pigmente im Gewebe zu verhindern und bei bestehenden Eisenablagerungen im Organismus eine Ausscheidung des Eisens zu bewirken, z.B. bei Hämochromatose, Hämosiderose, Lebercirrhose und Vergiftungen mit Verbindungen des dreiwertigen Eisens. Die breite therapeutische Anwendung von Desferrioxamin B und seinen Salzen (z.B. insbesondere vom Methansulfonat) erstreckt sich deshalb allgemein auf Krankheiten und Krankhafte Zustände des menschlichen Körpers (sowie des Körpers anderer Warmblüter), welche mit Übermässiger Belastung des Organismus mit Eisen(III)-Ionen (Fe^{+++} -Ionen) einhergehen, wie Thalassämie major, Sichelzell-Anämie, sideroachrestische Anämie, aplastische Anämie und weitere anämische Formen, in welchen Hämosiderose (d.h. eine lokale oder allgemeine Erhöhung der Eisenvorräte in sonst unbeschädigten Körperteilen) eine Rolle spielt. Zu diesem Typus gehören auch krankhafte Zustände, die sich in Patienten nach mehrmaligen Bluttransfusionen oder mehrfach wiederholter Dialyse-Behandlung bei fehlender oder geschädigter Nierenfunktion entwickeln. Dank den komplexbildenden Eigenschaften weist Desferrioxamin B eine bedeutende Wirksamkeit bei Erkrankungen durch Eisen(III)-abhängige Mikroorganismen und Parasiten auf, wie insbesondere bei Malaria, die nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch in der Tiermedizin von grosser Bedeutung ist. Sie können daher, vorzugsweise in Kombination mit anderen Malariamitteln, z.B. Chloroquin, zur Therapie von Malaria, sogar bereits in ihrer latenten Phase, d.h. gegen die Leberformen der Malariaerreger, eingesetzt werden. Auch die Komplex-Bildung mit anderen dreiwertigen Metallen kann zu deren Ausscheidung aus dem Organismus genutzt werden, z.B. zur Entfernung von Aluminium bei der Dialyse-Encephalopathie und Osteomalacia, sowie bei der Alzheimer Krankheit.

Als ein schwerwiegender Nachteil erweist sich jedoch die für manche Anwendungsformen, z.B. die Behandlung von Malaria, zu kurze Wirkungsdauer von Desferrioxamin B sowie die Tatsache, dass

Desferrioxamin B und seine Salze bei oraler Gabe nur eine geringe, unzureichende Wirksamkeit aufweisen und bei allen benannten Anwendungsmöglichkeiten eine parenterale Verabreichungsform benötigen. So ist z.B. als eine besonders wirksame Methode empfohlen, die Wirksubstanz mittels einer langsam (8- bis 12stündigen) subkutanen Infusion zu verabreichen, was aber entweder eine Hospitalisierung des Patienten der, bei ambulanter Behandlung, die Anwendung einer tragbaren mechanischen Vorrichtung, wie einer durch elektrischen Antrieb betätigten Infusionsspritze, bedingt. Abgesehen von ihrer Umständlichkeit sind solche Lösungen mit hohen Behandlungskosten behaftet, was ihre Anwendung stark einschränkt. Insbesondere wird eine umfassende Behandlung der Thalassämie in den Ländern des Mittelmeeerraums, des Mittleren Ostens, Indiens und Südostasiens, der Malaria weltweit und der Sichelzell-Anämie in den afrikanischen Ländern verunmöglicht. Diese weit verbreiteten Krankheiten stellen weiterhin ein schwerwiegendes Problem für das Gesundheitswesen in diesen Ländern dar und machen die Suche nach einer einfacheren und billigeren Therapie, vorzugsweise mittels eines oral wirksame Präparats und/oder mitteils eines Präparats mit verlängerter Wirkungsdauer, zur vordringlichen Aufgabe auf diesem Gebiet.

5

Aufgrund theoretischer Vorstellungen ist anzunehmen, dass zur Chelatisierung von Metallionen und somit zur therapeutisch anwendbaren Metallkomplex-Bildung die freien Hydroxylgruppen des Desferrioxamins B den wesentlichsten strukturellen Beitrag leisten. Wenn man sie aber durch Carbamoylierung blockiert, ist zu erwarten, dass solche Carbamoylderivate, wenn überhaupt, dann nur in einem sehr geringen Masse komplexbildende Eigenschaften und demzufolge auch die wesentliche Voraussetzung für die therapeutische Anwendung besitzen können.

10

Im Gegensatz zu diesen Überlegungen wurde nun gefunden, das in denselben Indikationen, in welchen bisher Desferrioxamin B, z.B. in Form des eingeführten Handelspräparats Desferal[®], nur als parenterale Darreichungsform wirksam war, die oben charakterisierte neuartige Klasse von Carbamoylderivaten der Formel I analoge Wirkungen bei oraler Verabreichung aufweist.

15

Die Verbindungen der Formel I bewirken überraschenderweise sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Verabreichung an Warmblüter einschließlich des Menschen in einer Dosierung zwischen etwa 4 und 100, insbesondere zwischen etwa 5 und 40 µmol/kg eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Metallen, wie insbesondere Eisen. Dies kann z.B. im Tiermodell, wie beispielsweise an eisenüberladenen Affen, bei denen die Eisenausscheidung im Urin und in den Faeces bestimmt wird, oder an der nicht-eisenüberladenen Gallenfistelratte experimentell gezeigt werden. Dabei ist insbesondere die langsam einsetzende und lang andauernde Wirkung (Depot-Effekt) dieser Verbindungen bemerkenswert. Die tägliche Dosis bei Verabreichung an einen Warmblüter von etwa 70 kg Körpergewicht beträgt etwa 0,5 g bis etwa 5 g, z.B. 2 g Wirkstoff.

20

In den erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I können sich die Symbole A¹, A² und A³ voneinander auch innerhalb ein und derselben Kategorie unterscheiden: So kann jedes dieser Symbole einen anderen Carbamoylrest (II) bedeuten. Vorzugsweise haben aber alle 3 Symbole jeweils dieselbe Bedeutung und stellen einen Carbamoylrest der Formel (II) dar.

25

Der N-substituierte Carbamoylrest (II) ist wie folgt näher charakterisiert:

C₁-C₄-Alkyl R¹ ist vorzugsweise linear, wie insbesondere Methyl und vor allem Ethyl. C₂-C₄-Alkylen R¹ ist in erster Linie Allyl.

30

C₁-C₇-Alkylen Alk ist vorzugsweise C₁-C₅-Alkylen und kann beliebig verzweigt sein, wobei seine 2 freien Valenzen von zwei verschiedenen C-Atomen oder ein und demselben C-Atom ausgehen können. Substituiertes Alkylen kann einen der eingangs genannten Substituenten an einem beliebigen C-Atom tragen. Bevorzugt sind lineare Alkylenreste, die die freien Valenzen an beiden endständigen C-Atomen haben, wie Tris-Heptamethylen und insbesondere Ethylen. Sie können auch, vorzugsweise an Ihren endständigen C-Atomen, einen Substituenten tragen, wie insbesondere Carbamoyl oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl (vor allem Methoxy- und Ethoxycarbonyl) oder eine primäre Aminogruppe; die zwei erstgenannten Substituenten knüpfen sich vorzugsweise an das N-terminale Ende des Alkylenrestes (d.h. an jenes, das mit der benachbarten Aminogruppe verbunden ist) an, der letztgenannte befindet sich vorzugsweise am C-terminalen Ende, d.h. an demjenigen, das mit der nachfolgenden Carbonylgruppe verbunden ist. Bevorzugt sind auch linear oder höchstens einmal verzweigte Alkylenreste, deren beide freie Valenzen von demselben C-Atom, und zwar vorzugsweise einem endständigen, ausgehen, d.h. lineare oder einmal verzweigte C₁-C₅-1,1-Alkyldenreste, wie in erster Linie Methylen, aber auch Ethyldien, 1,1-Propyldien usw. In Übereinstimmung mit der obigen Definition des Begriffes "Alkylen" können die 1,1-Alkyldenreste auch als 1,1-Alkylenreste bezeichnet werden. Diese können auch einen der eingangs genannten Substituenten tragen, vorzugsweise am endständigen C-Atom, wie z.B. eine freie Aminogruppe (insbesondere im 4-Amino-1,1-butyliden oder 5-Amino-1,1-pentyliden), Carbamoyl oder C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, wie einen der obengenannten C₁-C₄-Alkoxy carbonylreste [insbesondere im 2-Carbamoyl-1,1-ethyliden, 2-(Methoxy- oder Ethoxy)-carbonyl-1,1-ethyliden oder entsprechenden 3-substituierten 1,1-Propyldien-Resten], ferner auch eine Hydroxyl- oder C₁-C₄-Alkanoyloxy (insbesondere Acetoxy)-Gruppe, welche sich vorzugsweise in 2-Stellung befindet (insbesondere im 2-Hydroxy-1,1-ethyliden und 2-Hydroxy-1,1-propyliden und entsprechenden acyllierten, vor allem acetylerten Resten). Die cyclischen Substituenten befinden sich vorzugsweise am Methylen oder auch in 2-Stellung des Ethylenrestes.

35

Ein besonders bevorzugter Alkylenrest ist ein solcher, der zusammen mit der benachbarten Amino- und Carbonylgruppe durch die Teilformel -NH-Alk-CO- bzw. durch das Symbol -AAA- bezeichnet wird und welcher einerseits der allgemeinen Definition des Rests Alk, andererseits der Struktur gewisser in der Natur geläufiger α-Aminosäuren (in Form ihrer individuellen optischen Isomeren oder deren Gemische, insbesondere des

40

45

50

55

60

65

- 5 razemischen Gemisches) entspricht. Der allgemeinen Konvention nach ist eine solche "geläufige α-Aminosäure" ("common α-amino acid") eine der 20 Aminosäuren, welche in der Natur regelmässig als elementare Bausteine von Peptiden und Proteinen auftreten; sie werden üblicherweise im Einklang mit der internationalen Konvention durch eine Dreibuchstaben-Kurzform bezeichnet. Von dieser Gruppe sind im vorliegenden Fall infolge der Begrenzung durch die Allgemeine Definition des Restes Alk z.B. die folgenden Säuren aus der erfundsgemässen Bedeutung des Symbols AAA ausgenommen: Arginin (Arg), Cystein (Cys), Histidin (His) und Methionin (Met). Der obengenannte Rest -NH-Alk-CO- kann somit z.B. der bivalente Rest einer der folgenden Aminosäuren sein: Glycin (Gly), Alanin (Ala), Valin (Val), Leucin (Leu), Isoleucin (Ile), Phenylalanin (Phe), Serin (Ser), Threonin (Thr), Tryptophan (Trp), Tyrosin (Tyr), Asparagin (Asn), Glutamin (Gln) und Lysin (Lys). Entsprechende besonders bevorzugte Reste der Teilformel II sind demnach durch die 10 Bedeutungen hat und -AAA- einen durch die obige allgemeine Definition von Alk begrenzten Rest bestimmter geläufiger α-Aminosäuren in Form eines individuellen optischen Isomeren oder eines Gemisches davon bedeutet. Als optisch individuelle Form ist das "natürliche" Isomere der L-Reihe bevorzugt, als 15 Isomerengemische sind solche bevorzugt, in welchen beiden Antipoden in gleicher Menge vertreten sind, d.h. Razemate.
- In erster Linie steht -AAA- für den Glycinrest (-Gly-) und der ganze Rest der Formel II ist als -CO-Gly-O-R¹ (IIB) hervorzuheben, in welchem R¹ vor allem Methyl oder insbesondere Ethyl bedeutet.
- Bevorzugterweise steht Alk für Ethylen, d.h. -AAA- ist der bivalente Rest von β-Alanin.
- Der Acylrest Ac leitet sich von Hydrocarbylcbonsäuren oder Monoestern der Kohlensäure ab und entspricht der Formel Z-C(=O)-, worin Z entweder für Wasserstoff steht (und somit den Formyrest bildet) oder Hydrocarbyl R^o dargestellt (und somit den Rest einer gegebenenfalls substituierten acyclischen, carbocyclischen, carbocyclic-acyclischen, heterocyclisch-acyclischen Monocarbon- 20 säure bildet) oder Diniederalkylamino bedeutet (und somit für den Acylrest von N-Diniederalkyl-carbaminsäure steht) oder aber bevorzugterweise Hydrocarbyloxy R^o-O- ist (und den Acylrest einer einfach veresterten Kohlensäure darstellt).
- Der Hydrocarbylrest (Kohlenwasserstoffrest) R^o ist ein acyclischer (aliphatischer), carbocyclischer oder carbocyclisch-acyclischer Kohlenwasserstoffrest, der insgesamt vorzugsweise höchstens 40, insbesondere 30, höchstens 20 und hauptsächlich höchstens 9, Kohlenstoffatome hat und gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder substituiert sein kann. Er kann auch anstelle von einem, zwei oder mehreren Kohlenstoffatomen gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie insbesondere Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, im acyclischen und/oder cyclischen Teil enthalten; im letzteren Fall wird er als ein heterocyclischer Rest (Heterocyclrest) oder ein heterocyclic-acyclischer Rest bezeichnet.
- Ungesättigte Reste sind solche, die eine oder mehrere Mehrfachbindungen (Doppel- und/oder Dreifachbindungen) enthalten. Cyclische Reste, worin mindestens ein 6gliedriger carbocyclischer oder ein 5- bis 8gliedriger heterocyclischer Ring die maximale Anzahl nichtkumulierter Doppelbindungen enthält, werden als aromatisch bezeichnet. Carbocyclische Reste, worin mindestens ein Ring als ein 6gliedriger aromatischer Ring (d.h. Benzolring) vorliegt, werden als Arylreste bezeichnet.
- Wenn nicht anders angegeben, enthalten in der vorliegenden Offenbarung mit dem Präfix "Nieder" bezeichnete organische Reste höchstens 7, vorzugsweise höchstens 4 Kohlenstoffatome.
- 40 Ein acyclischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkadienyl- oder Alkynylrest, welcher verzweigt oder vorzugsweise linear ist.
- Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkadienylrest, oder ein entsprechender, aromatische Ringe enthaltender Arylrest, vorzugsweise ein solcher mit höchstens 12 Ringkohlenstoffatomen und 5-bis 7, vor allem 6gliedrigen Ringen.
- 45 Carbocyclisch-acyclische Reste sind solche, in welchen ein acyclischer Rest, insbesondere einer mit höchstens 7, vorzugsweise höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie vor allem Methyl, Ethyl und Vinyl, einen oder mehrere carbocyclische, gegebenenfalls aromatische Reste der obigen Definition trägt.
- Ein Arylrest ist in erster Linie ein Phenylrest, ferner ein Naphthylrest, wie 1- oder 2-Naphthyl, ein 50 Biphenylrest, wie insbesondere 4-Biphenyl, weiter auch ein Anthryl-, Fluorenyl- oder Azulenylrest, sowie ihre Analogen mit einem oder mehreren gesättigten Ringen. Bevorzugte Aryl-niederalkyl- und niederalkenyl- Reste sind z.B. Phenylniederalkyl oder Phenyl-niederalkenyl mit endständigem Phenylrest, wie z.B. Benzyl, Phenethyl, bzw. Styryl und Cinnamyl, ferner auch o-, m- und p-Tolyl.
- Heterocyclische Reste, einschliesslich heterocyclic-acyclische Reste, sind insbesondere monocyclische, 55 aber auch bi- oder polycyclische, aza-, thia-, oxa-, thaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Reste aromatischen Charakters, sowie entsprechende partiell oder in erster Linie ganz gesättigte heterocyclische Reste dieser Art, wobei solche Reste gegebenenfalls, z.B. wie die obengenannten carbocyclischen oder Arylreste, weitere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen können. Der acyclische Teil in heterocyclisch-acyclischen Resten hat z.B. die für die entsprechenden carbocyclisch-acyclischen Reste gegebene Bedeutung. Sofern sich ein Heterocycl als In direkter Substituent R^o im Symbol Z am Sauerstoff befindet, so muss seine 60 freie Valenz von einem seiner C-Atome ausgehen.
- Wie bereits erwähnt wurde, kann ein Hydrocarbyl (einschliesslich eines Heterocycls) R^o durch einen, zwei oder mehrere gleichartig oder verschiedenartige Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein; die 65 folgenden Substituenten kommen insbesondere in Betracht: freie, vereherte und veresterte Hydroxylgrup-

pen; Mercapto-, wie Niederalkylthio- und gegebenenfalls substituierte Phenylthiogruppen; Halogenatome, wie Chl^r und Fluor, aber auch Brom und Iod; Oxogruppen, welche in der Form von Formyl- (d.h. Aldehydo-) und Keto-gruppen, auch als entsprechende Acetale bzw. Ketale vorliegen; Azido- und Nitrogruppen; primäre, sekundäre und vorzugsweise tertiäre Aminogruppen, durch konventionelle Schutzgruppen geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppen, Acylaminogruppen und Diacylaminogruppen, sowie gegebenenfalls funktionell abgewandelte Sulfogruppen, wie Sulfamoyl- oder in Salzform vorliegend Sulfogruppen. Alle diese funktionellen Gruppen dürfen sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz zum Sauerstoff ausgeht, vorzugsweise sind sie von dieser freien Valenz (und somit vom Heteroatom) durch 2 oder auch mehrere C-Atome getrennt. Der Hydrocarbylrest kann auch freie und funktionell abgewandelte Carboxylgruppen, wie in Salzform vorliegende oder veresterte Carboxylgruppen, gegebenenfalls einen oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragende Carbamoyl-, Ureidocarbonyl- oder Guanidinocarbonylgruppen, und Cyanogruppen tragen.

5

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorliegende veretherte Hydroxylgruppe ist z.B. eine Niederalkoxygruppe, wie die Methoxy-, Ethoxy- oder tert-Butoxygruppe, welche auch, durch Halogenatome, insbesondere in 2-Stellung, oder durch Niederalkoxyreste, insbesondere in 2-Stellung, wie im 2-Methoxyethoxyrest, substituiert sein kann. Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der veretherten Hydroxylgruppen liegt in Oxaalkylresten vor, in welchen ein, vorzugsweise lineares, Alkyl anstelle mehrerer C-Atome Sauerstoffatome enthält, die vorzugsweise durch mehrere (vor allem 2) C-Atome voneinander getrennt sind. Bevorzugte Oxaalkylreste enthalten eine Gruppe der Formel (O-CH₂CH₂-)_n, worin n = 1 bis 4, insbesondere 1, 2 oder 3, ist, und enthalten bis zu 19, insbesondere bis zu 16 und vorzugsweise bis zu 13 Ketenglieder (Summe aller Kohlenstoff- und Sauerstoffatome).

10

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorliegende veresterte Hydroxylgruppe trägt einen Acylrest Ac^o mit höchstens 12 C-Atomen, welcher auch innerhalb dieser Gesamtzahl der C-Atome analog wie der Rest Ac substituiert sein kann, oder ist durch eine im Hydrocarbyl auch anwesende Carboxylgruppe lactonisiert.

15

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorliegende veresterte Carboxylgruppe ist eine solche, in welcher das Wasserstoffatom durch einen der oben charakterisierten Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise einen Niederalkyl- oder Phenylniederalkylrest, ersetzt ist; als Beispiel einer veresterten Carboxylgruppe sind insbesondere die Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- und Benzyloxycarbonylgruppe, sowie auch eine lactonisierte Carboxylgruppe zu nennen.

20

Eine bevorzugte Aminogruppe ist eine solche der Formel

25

R¹-N(R²)-, worin R¹ und R² unabhängig je Wasserstoff, unsubstituiertes acyclisches C₁-C₇-Hydrocarbyl (wie insbesondere C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkenyl) oder monocyclisches, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen und/oder Nitro substituiertes Aryl, Aralkyl oder Aralkenyl mit höchstens 10 C-Atomen darstellen, wobei die kohlenstoffhaltigen Reste durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls durch Hydrocarbyl substituiertes Stickstoffatom untereinander gebunden sein können. In einem solchen Fall bilden sie zusammen mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Ring.

30

Ein bevorzugter Hydrocarbylrest R^o im Acylrest R^o-C(=O)- ist z.B. C₁-C₁₉-Alkyl oder C₁-C₁₉-Alkenyl, insbesondere ein solcher, der bei mehr als 5 C-Atomen eine lineare Kette aufweist und welcher die folgenden Substituenten tragen kann: eine Carboxylgruppe, die gegebenenfalls auch in Salzform oder als eine Cyanogruppe, eine Carbamoylgruppe oder ein C₁-C₄-Alkylester (C₁-C₄-Alkoxy carbonylgruppe) vorliegen kann und welche sich vorzugsweise in ω -Stellung befindet, eine Aminogruppe der oben definierten Formel

35

R¹-N(R²)-, oder ein oder mehrere Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor, die sich vorzugsweise in der Nachbarschaft der Carbonylgruppe befinden. Ein anderes bevorzugtes Acyl dieser Art ist ein bicyclisches oder insbesondere monocyclisches Aroyl, vor allem Benzoyl, welches auch einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen kann: Halogenatome, insbesondere Chlor oder Fluor, Nitrogruppen, C₁-C₄-Alkyreste, insbesondere Methyl, Hydroxylgruppen und veretherte Hydroxylgruppen, insbesondere C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Phenoxy und Methylendioxy, sowie Carboxylgruppen, welche auch in der Salzform oder als eine Cyanogruppe oder ein C₁-C₄-Alkylester (C₁-C₄-Alkoxy carbonyl) vorliegen können. Vorzugsweise tragen die Aroylreste nicht mehr als 2, vor allem nur einen solchen Substituenten. Bevorzugt sind auch analoge Heteroaroylreste, insbesondere solche, die sich von Pyridin, Furan, Thiophen und Imidazol, und von ihren Analogen mit kondensiertem Benzoring (wie Chinolin, Isochinolin, Benzofuran und Benzimidazol) ableiten und gegebenenfalls auch, wie oben angegeben substituiert sind. Bevorzugte Acylreste dieser Art leiten sich auch vom Benzyl und Styryl ab (d.h. Phenacetyl und Cinnamoyl), sie können auch in der oben angegebenen Weise substituiert sein.

40

Carbonsäuren, die dem besonders bevorzugten Acylrest der Formel R^o-C(=O)- zugrundeliegen, sind beispielsweise die folgenden: aliphatische Monocarbonsäuren mit höchstens 20 Kohlenstoffatomen, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Propion-, Butter-, Isobutter-, Valerian-, Isovalerian, Capron-, Trimethylessig-, Oenanth-, und Diethylessigsäure und vor allem Essigsäure, sowie Laurin-, Myristin-, Palmitin- und Stearinäure, sowie Oelsäure, Elaidinsäure, Linolsäure und Linolensäure, aber auch entsprechende halogenierte Niederalkancarbonsäuren, wie die Trifluoressig-, Chloressigsäure, Bromessig- oder α -Bromisovaleriansäure, carbocyclische oder carbocyclisch-acyclische Monocarbonsäuren, z.B. die Cyclopropan-, Cyclopentan- und Cyclohexan-carbonsäure bzw. die Cyclopentan oder Cyclohexan-essigsäure oder

45

50

55

60

65

-propionsäur ; aromatische carbocyclische Carbonsäuren, z.B. Benzoësäure, die einfach oder mehrfach, wie oben angegeben, substituiert sein kann; Aryl- oder Aryloxy-niederalkancarbonsäuren und deren in der Kette ungesättigte Analoga, z.B. gegebenenfalls, wie oben für die Benzoësäure angegeben, substituierte Phenylessig- bzw. Phenoxyessigsäuren, Phenylpropionsäuren und Zimtsäuren; und heterocyclische Säuren, z.B. Furan-2-carbonsäure, 5-tert-Butylfuran-2-carbonsäure, Thiophen-2-carbonsäure, Nicotin- oder Isonicotinsäure, 4-Pyridinpropionsäure, und gegebenenfalls durch Niederalkylreste substituierte Pyrrol-2-oder -3-carbonsäuren; ferner auch entsprechende α -Aminosäuren, insbesondere die in der Natur vorkommenden α -Aminosäuren der L-Reihe, z.B. Glycin, Phenylglycin, Prolin, Leucin, Valin, Tyrosin, Histidin und Asparagin, vorzugsweise in einer N-geschützten Form, d.h. in einer soischen, in welcher die Aminogruppe durch eine konventionelle, z.B. eine der obengenannten, Aminoschutzgruppe substituiert ist; weiter auch Dicarbonsäuren, wie Oxalsäure, Malonsäure, Mono- oder Di-niederalkylmalonsäuren, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Eruca-säure, Maleinsäure, eine durch Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, und/oder Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy und Nitro gegebenenfalls substituierte Phthal-, Chinolin-, Isochinolin- oder Phenylbernsteinsäure, sowie auch Glutaminsäure und Asparaginsäure, wobei die zwei letztgenannten Säuren vorzugsweise mit geschützten Aminogruppen vorliegen. Wie bereits gesagt wurde, kann die zweite Carboxylgruppe nicht nur frei, sondern auch funktionell abgewandelt, z.B. als ein C₁-C₄-Alkylester, ein Amid oder ein Salz, vorzugsweise als ein physiologisch verträgliches Salz, mit einer salzbildenden basischen Komponente vorhanden sein. In Betracht kommen in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, bzw. Ammoniumsalze mit Ammonium oder geeigneten organischen Aminen.

Ein von Monoestern der Kohlensäure abgeleiteter Acylrest Ac ist durch die Teilformel R^o-O-CO- charakterisiert. Als Beispiel solcher Acylreste sind diejenigen zu nennen, worin R^o die folgenden bevorzugten Bedeutungen eines acyclischen Hydrocarbylrestes darstellt: C₁-C₂₀-Alkyl, insbesondere C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₂₀-Hydroxyalkyl, dessen Hydroxylgruppe sich in beliebiger Stellung ausser 1-Stellung, vorzugsweise in 2-Stellung, befindet, Cyano-[C₁-C₂₀]-alkyl, dessen Cyanogruppe sich vorzugsweise in 1- oder ω -Stellung befindet, oder vorzugsweise Carboxy-[C₁-C₂₀]-alkyl, insbesondere Carboxy-niederalkyl, dessen Carboxylgruppe sich vorzugsweise in 1- oder ω -Stellung befindet und gegebenenfalls auch in Salzform oder als Carbamoyl bzw. C₁-C₄-Alkylester (C₁-C₄-Alkoxy carbonyl) oder Benzylester (Benzyl oxycarbonyl) vorliegen kann, sowie vor allem lineares (Mono-, Di- bis Hexa-)oxaaalkyl mit 4-20, vorzugsweise 4-10 Kettengliedern, worin eines oder mehrere der C-Atome, von C-3 an, eines linearen C₄-C₂₀-Alkyls durch Sauerstoffatome, welche voneinander durch mindestens 2 C-Atome getrennt sind und sich vorzugsweise in den Stellungen 3, 6, 9, 12, 15 und 18 befinden, ersetzt sind. Bevorzugte Vertreter der letztgenannten Oxaalkylreste sind z.B. 3-Oxa-n-heptyl, 3,6-Di-oxa-n-octyl und 3,6-Di-oxa-n-decyl, wobei das Präfix "n" "normal" bedeutet, d.h. die geradkettigen Reste kennzeichnet.

Ein bevorzugter Vertreter der obengenannten veresterten Carboxy-[C₁-C₂₀]-alkylreste ist z.B. Ethoxycarbonylmethyl.

Salze von Verbindungen der obigen Formel I mit salzbildenden Eigenschaften leiten sich in erster Linie von denjenigen ab, worin B für Wasserstoff steht und/oder sich in einem Acylrest Ac und/oder im Rest der Formel II eine freie Aminogruppe als Substituent befindet, und sind Säureadditionssalze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nichttoxische Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäuren, oder mit organischen Säuren, wie Sulfonsäuren, wie aromatischen Sulfonsäuren, z.B. Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure, oder insbesondere aliphatischen Sulfonsäuren, z.B. Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure und Ethan-1,2-disulfonsäure, sowie auch Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoësäure, 2-Acetoxybenzoësäure, Embonäsäure, Nicotinsäure oder Isonicotinsäure.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze, inkl. auch solcher Säureadditionssalze, die als Zwischenprodukte, z.B. bei der Reinigung der neuen Verbindungen oder zu ihrer Identifikation verwendet werden können, sind vorausgehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle Eigenschaften, in erster Linie pharmakologische Wirkungen auf, indem sie eine physiologische Wirkung zeigen, die im Grundcharakter der Wirkung des Desferrioxamins B ähnlich ist. Sie können deshalb in ähnlichen therapeutischen Indikationen wie dieses, jedoch mit dem wesentlichen Vorteil der oralen oder rektalen Verabreichung, angewendet werden, z.B. insbesondere zur Behandlung von Funktionsstörungen, in denen die Konzentration des dreiwertigen Eisens (Fe³⁺-Ions) in Körperzellen übernormal hoch ist, wie bei Hämochromatose und Hämochromatose. Indem sie überdies noch in ähnlicher Weise auch Aluminium-Ionen, wie z.B. bei Dialyse-Encephalopathie, Osteomalacia und der Alzheimer-Krankheit, binden, können sie auch in diesen Indikationsbereichen mit Erfolg eingesetzt werden.

Besonders wertvoll sind diejenigen Verbindungen der Formel I, worin A¹, A² und A³ j ein und denselben Carbamoylrest der Teilformel II und B einen Acylrest bedeuten, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O-)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist.

Hervorgehoben seien diejenigen Verbindungen der Formel I, worin B C₂-C₁₀-Alkanoyl, (C₁-C₈-Alkoxy)-carbonyl, Diniederalkylamino-carbonyl, lineares, Mono-, Di- oder Tri-oxa-alkoxy-carbonyl mit bis zu 18

Kettengliedern oder ω -(C₁-C₄-Alkoxy carbonyl)-niederalkoxycarbonyl bedeutet.

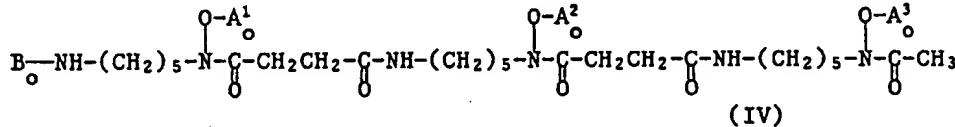
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils für einen Carbamoylrest der Teilformel II stehen, worin R_a¹ C₁-C₄-Alkyl und Alk C₁-C₆-Alkylen bedeuten, und B für Wasserstoff, C₂-C₁₀-Alkanoyl, lineares Mono-, Di- oder Trioxa-alkoxycarbonyl mit bis zu 18 Kettengliedern der ω -(C₁-C₄-Alkoxy carbonyl)-niederalkoxycarbonyl stehen. Von diesen Verbindungen seien besonders diejenigen Verbindungen der Formel I hervorgehoben, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils ω -Ethoxycarbonyl-(C₁-C₂-alkylamino)-carbonyl bedeuten und B für 2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxycarbonyl, 2-[2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxy]-ethoxycarbonyl oder Ethoxycarbonylmethoxycarbonyl steht.

Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formel I, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils für einen Carbamoylrest der Teilformel II stehen, worin R_a¹ C₁-C₄-Alkyl und Alk Methylen oder Ethylen bedeuten, und B für 2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxycarbonyl, 2-[2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxy]-ethoxycarbonyl, Ethoxycarbonylmethoxycarbonyl oder (C₁-C₄-Alkoxy)-carbonyl steht.

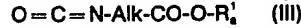
Bevorzugt sind vor allem die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I.

Erfindungsgemäss werden Verbindungen der Formel I oder Salze einer solchen Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften unter Anwendung konventioneller Verfahren hergestellt, indem man

a) ein Derivat von Desferrioxamin B der Formel IV,



worin B_a ein Acylrest Ac, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, oder eine Aminoschutzgruppe ist und mindestens eines der Symbole A¹, A² und A³ Wasserstoff bedeutet und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ einen oben definierten Acylrest Ac bedeuten, mit einem Isocyanatocarbonsäureester der Formel III,



worin R'₁ und Alk die oben genannten Bedeutungen haben, wobei, falls im Rest Alk Amino- oder Hydroxygruppen vorhanden sind, diese durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, umsetzt, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin B für einen Acylrest steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, eine Verbindung der Formel I, worin B für Wasserstoff oder eine Silylgruppe steht, acyliert, und, wenn erwünscht, nach Durchführung der Verfahren a) oder b) eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in eines ihrer Salze umwandelt oder eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer Salze freisetzt.

Die erfindungsgemässen Verfahren und die Herstellung der Ausgangsstoffe werden im folgenden näher erläutert:

Verfahren a)

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, worin man anstelle des Isocyanatocarbonsäureesters der Formel III ein anderes reaktionsfähiges Carbaminsäurederivat verwendet, z.B. das bei der Herstellung des Isocyanatocarbonsäureesters als Zwischenprodukt anfallende Säurechlorid der Formel Cl-C(=O)-NH-Alk-CO-O-R'₁. Man kann auch reaktionsfähige Carbaminsäureester verwenden, z.B. erhält man einen Ester der Formel H₃C-CH₂-O-C(=O)-NH-Alk-CO-O-R'₁ aus dem Aminosäureester mit Diethylcarbonat in Gegenwart katalytischer Mengen Natriummethylat.

Als Schutzgruppen werden im Rahmen dieses Textes nur solche Gruppen bezeichnet, die nicht Bestandteil des gewünschten spezifischen Endstoffes der Formel I sind und die daher an geeigneter Stelle des Herstellungsverfahren wieder abgespalten werden.

Zum vorübergehenden Schutz einer gegebenenfalls vorhandenen Aminogruppe während der erfindungsgemässen Umsetzung eignen sich die üblichen Aminoschutzgruppen, welche bei der Synthese der Peptidkette verwendet werden und einschliesslich entsprechender Abspaltungsmethoden in Übersichtsreferaten und Nachschlagewerken, wie Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie; 4. Auflage, Band 15/I und II, E. Wünsch (Herausgeber): Synthese von Peptiden (Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1974), ausführlich beschrieben sind. Vorzugsweise werden acidolytisch oder neutral abspaltbare Aminoschutzgruppen verwendet.

Unter geeigneten Aminoschutzgruppen kommt z.B. durch Methyl, Methoxy, Halogene und/oder Nitro substituiertes Trityl in Betracht, oder vorzugsweise die unsubstituierte Trityl-(Triphenylmethyl-) Gruppe, welche unter sehr milden Bedingungen, wie bereits mit ca. 50%iger Essigsäure, solvolytisch (acidolytisch) abspaltbar ist. - Auch im Ring substituierte Phenylsulfenygruppen vor allem die 2-Nitrophenylsulfenygruppe o-O₂N-C₆H₄-S-, sind zu erwähnen; die letzgenannte ist z.B. durch eine säurekatalysierte Solvolyse oder Acidolyse, z.B. bereits mit Pyridinhydrochlorid, abspaltbar.

Als wichtigste Aminoschutzgruppen kommen jedoch veresterte Oxycarbonylreste der Teilformel R_a-O-CO-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

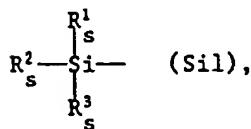
65

- In Frage, worin R_o ein neutral und/oder acidolytisch abspaltbarer Hydrocarbylrest ist.
- Derartige Aminoschutzgruppen sind beispielsweise gegebenenfalls im aromatischen Ring durch Halogenatome, Nitrogruppen, Niederalkyl- oder Niederaalkoxygruppen substituierte Benzoyloxycarbonylgruppen, wie unsubstituiertes Benzoyloxycarbonyl (d.h. Carbobenzoxy), p-Brom- oder p-Chlorbenzoyloxycarbonyl, p-Nitrobenzoyloxycarbonyl, p-Methoxybenzoyloxycarbonyl und p-Tolyloxycarbonyl; bzw. Furfuryloxycarbonyl, sowie auch 2-(4-Bliphenylyl)-2-propyloxycarbonyl und ähnliche im Schweizer Patent 509 266 beschriebene Aralkoxycarbonylreste. Diese Reste lassen sich, wie noch weiter unten näher beschrieben wird, unter neutralen Bedingungen hydrogenolytisch, oder aber vorzugsweise acidolytisch abspalten.
- Ein weiterer solcher Acylrest R_o-O-CO- ist beispielsweise vor allem tert.-Butoxycarbonyl, oder auch ein analoger Rest, wie Isopropylmethoxycarbonyl, Cyclopentylmethoxycarbonyl, Cyclohexylmethoxycarbonyl, d-Isobornylmethoxycarbonyl. Diese Reste lassen sich, wie noch weiter unten näher beschrieben wird, vornehmlich unter sauren Bedingungen (acidolytisch) abspalten.
- Ein noch weiterer Acylrest R_o-O-CO- ist z.B. ein β-(Tritylhydrocarbonylsilyl)-ethoxycarbonylrest, wie β-(Tritylhydrocarbonylsilyl)-ethoxycarbonyl, z.B. insbesondere β-(Trimethylsilyl)-ethoxycarbonyl. Solche Reste bilden mit der zu schützenden Aminogruppen entsprechende β-Tritylhydrocarbonylsilylethoxycarbonylaminogruppen (z.B. die β-Trimethylsilylethoxycarbonylaminogruppe), welche unter den Bedingungen der sauren Hydrolyse und der Hydrogenolyse zwar beständig sind, aber unter ganz spezifischen, sehr milden Bedingungen durch Einwirkung von Fluoridionen sich abspalten lassen.
- Besonders hervorzuheben ist auch Allyloxycarbonyl, welches sich nicht zur acidolytisch, sondern besonders auch unter sehr milden neutralen Bedingungen mit Dimedon, oder durch die spezifische reduktive Einwirkung von Tributylzinnhydrid unter Katalyse mit Palladium-(O)-tetrakis-(triphenylphosphin)-Komplex abspalten lässt.
- Die erfundungsgemäße nachträgliche Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt in der allgemein bekannten Weise, wobei spezifische Bedingungen für einzelne Strukturtypen in der einschlägigen Literatur (siehe z.B. Houben-Weyl, loc. cit.) bis ins Detail beschrieben sind. Die Acidolyse (einschließlich saurer Hydrolyse) wird z.B. mit Trifluoressigsäure, Fluorwasserstoff, Bromwasserstoff und Chlorwasserstoff, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser, wie mit Salzsäure, und bei säureempfindlichen Schutzgruppen auch mit einer niederalkaliphatischen Carbonsäure, wie Amidsäure und/oder Essigsäure, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser durchgeführt. Die neutral abspaltbaren Gruppen, insbesondere solche, die Benzylreste enthalten, werden vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. durch Hydrierung unter Palladium-Katalyse, entfernt. Die β-Silylethoxycarbonylgruppen werden vorzugsweise mit Fluoridionen-abgebenden Mitteln, z.B. mit Fluoriden quaternärer organischer Basen, wie Tetraethylammoniumfluorid oder Tetrabutylammoniumfluorid, in neutralen organischen Lösungsmitteln abgespalten.
- Die zum vorübergehenden Schutz von Hydroxylgruppen anzuwendenden Gruppen und Abspaltungsmethoden sind auch allgemein bekannt, z.B. aus der Synthese von Peptiden. Insbesondere schützt man Hydroxylgruppen in der Form von Esteren mit Carbonsäuren, wie mit Niederalkansäuren oder mit Monoestern der Kohlensäure (z.B. Formate oder Acetate einerseits oder tert-Butoxy- oder Benzoyloxy-carbonate andererseits), oder aber in der Form von Ethern, wie insbesondere solchen von tertiären Alkoholen (z.B. tert-Butylalkohol), oder auch in der Form von Acetalen (z.B. insbesondere als 2-Tetrahydropyranylether). Die ersteren Schutzgruppen werden üblicherweise analog wie veresterte Carbonylgruppen abgespalten; beide letzteren werden vornehmlich durch Acidolyse entfernt.
- Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen kann man die Reaktion so steuern, dass alle im Ausgangsstoff der Formel IV vorhandenen freien Hydroxamsäuregruppen substituiert werden. Zu diesem Zweck kann man beispielsweise einen Überschuss an Isocyanatocarbonsäureester der Formel III unverdünnt, oder aber gelöst in einem inerten Lösungsmittel, wie einem chlorierten Kohlenwasserstoff (z.B. Chloroform oder Dichlormethan) oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Toluol, einsetzen.
- Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin einer oder zwei der Reste A¹, A² und A³ Wasserstoff bedeuten, kann man z.B. die Menge des Isocyanats der Formel III reduzieren und/oder die Reaktion früher abbrechen. Dabei entstehen Gemische von Verbindungen der Formel I, die, z.B. chromatographisch, aufgetrennt werden.
- Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin einer oder zwei der Reste A¹, A² und A³ einen Acylrest bedeuten, kann man z.B. eine Verbindung der Formel I, worin einer oder zwei der Reste A¹, A² und A³ einen Wasserstoff bedeuten, acylieren.
- Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin B Wasserstoff bedeutet, geht man von einer Verbindung der Formel IV aus, worin B_o eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und spaltet diese nach beendeter Reaktion ab. Eine zu diesem Zweck besonders geeignet Aminoschutzgruppe ist z.B. die tert.-Butoxycarbonylgruppe, die z.B. in einem Toluol-Anisol-Gemisch bei 2-10°C mit Trifluoressigsäure abgespalten werden kann.
- Die Umsetzung mit dem Isocyanat der Formel III wird unter strengem Ausschluss von Wasser und protischer Lösungsmittel (wie insbesondere von Niederalkanolen) durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise zwischen zw. 0 bis etwa 80°C, vornehmlich in der Umgebung der Raumtemperatur oder leicht oberhalb davon. Die Umsetzung erfolgt unter basischen Bedingungen, z.B. in Pyridin unter Zusatz von etwas Triethylamin, und kann vornehmlich durch starke organische Basen, wie insbesondere 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und ähnliche cyclische Basen, oder 4-Dialkylaminopyridine, z.B. 4-Dimethylamino- oder

4-Diethylaminopyridin, katalytisch beschleunigt werden.

U blicherweise wird die Umsetzung in Lösung der Suspensi n in aprotischen Inerten organischen Lösungsmitteln oder ihren zweckmässigen Gemisch n, wi cyclischen Ethern (z.B. Dioxan, der Tetrahydrofuran), tertiären Amiden (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Hexamethylphosphortriamid), Dimethylsulfoxid, oder vorzugsweise in tertiären Aminen, wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N,N-Dimethyl- und N,N-Diethylanilin, N-Methyl- und N-Ethylperidin oder -morpholin und N,N'-Dimethylpiperazin, sowie stickstoffhaltigen heteroaromatischen Basen, z.B. Pyridin, Collidin und Chinolin, oder in Acetonitril oder ähnlichen Niederalkylcyaniden durchgeführt. Zum besseren Vermischen von spärlich löslichen oder miteinander mischbaren Komponenten arbeitet man vorzugsweise unter intensivem Röhren.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV, worin A₁¹, A₂² und A₃³ für Wasserstoff stehen, kann man vorteilhaft herstellen, indem man von einer Verbindung der Formel IV ausgeht, worin Sili und jedes der Symbole A₁¹, A₂² und A₃³ für eine organische Silylgruppe (Sil) der Formel



stehen, in welcher R¹ und R² unabhängig je unsubstituiertes C₁-C₈-Hydrocarbyl und R³ unsubstituiertes C₁-C₈-Hydrocarbyl oder Chlor bedeutet.

Die in der organischen Silylgruppen Sil vorhandenen Hydrocarbyreste R¹ und R² sind insbesondere C₁-C₈-Alkylreste, beispielsweise Hexyl, 4-Methylpentyl, Pentyl, Ethyl und vor allem Methyl, ferner auch Aryl- und Aralkylreste, beispielsweise Phenyl oder p-Tolyl, bzw. Benzyl oder Phenethyl; vorzugsweise sind beide Reste gleich. Das Symbol R³ kann für Chlor stehen oder eine der genannten Bedeutungen der Symbole R¹ und R² haben, wobei alle 3 Symbole vorzugsweise dieselbe Bedeutung haben; und vor allem bedeutet R³ Methyl.

Eine geeignete organische Silylgruppe Sil ist beispielsweise Trimethylsilyl, Tribenzoylsilyl, Phenyl-dimethylsilyl, Benzyl-dimethylsilyl, Hexyl-dimethylsilyl, tert-Butyl-dimethylsilyl, Triethylsilyl, Diethylchlorosilyl und insbesondere Dimethyl-chlorsilyl und vor allem Trimethylsilyl.

Die N-Acylierung eines solchen N- und O-silylierten Ausgangsstoffes wird unter den für die Acylierung von Aminogruppen bekannten Bedingungen durchgeführt, wobei nur die N-silylierte Aminogruppe acyliert wird, wogegen die O-gebundenen Silylgruppen bestehen bleiben und erst in der anschliessenden Solvolyse unter Freisetzung der Hydroxamsäuregruppen entfernt werden. Die Solvolyse kann in konventioneller Weise mit einem protischen Reagens (einschliesslich Wasser), welches zugleich als Lösungsmittel dienen kann, und vorzugsweise unter Säurekatalyse durchgeführt werden. Vorteilhafterweise wird dem Reaktionsgemisch nach der N-Acylierung ein Niederalkanol, wie Ethanol oder vor allem Methanol, (und gegebenenfalls eine starke Säure, wie Chlorwasserstoff) zugesetzt, wodurch die abgespaltenen Silylgruppen zu leicht flüchtigen, abdestillierbaren niederaliphatischen Silylthern umgewandelt werden.

Vornehmlich kann man die oben beschriebenen N- und O-silylierten Ausgangsstoffe für die N-Acylierung direkt im Reaktionsmedium in situ bilden, indem man Desferrioxamin B oder ein Säureadditionssalz davon (bzw. ein teilweise O-acyliertes Analoges) in Gegenwart einer aprotischen organischen Base, wie einer oben genannten, vor allem Pyridin, (welche zugleich als Lösungsmittel dienen kann) mit einem Silylierungsreagens, insbesondere einem Silylhalogenid der Formel Sil-Hal, worin Sil die oben genannte Bedeutung hat und Hal für Brom oder insbesondere Chlor steht, umsetzt. Ein besonders bevorzugtes Silylierungsreagens ist z.B. ein Triniederalkylsilylchlorid, wie Trimethylsilylchlorid, oder auch ein Diniederalkylchlorosilan, wie Dimethylchlorosilan. Vornehmlich wird das Silylierungsmittel in überschüssiger Menge zugesetzt; seine Gegenwart stört oder beeinträchtigt die nachfolgende N-Acylierung in keiner Weise, im Gegentell, sie entfernt jede mögliche Spur von störender Feuchtigkeit. Deshalb kann die N-Acylierung im Anschluss an die Silylierung im gleichen Reaktionsmedium vorgenommen werden und sogar mit der nachfolgenden solvolytischen Abspaltung der Silylgruppen zusammengelegt werden, so dass alle 3 Stufen (Herstellung des N- und O-silylierten Ausgangsstoffes, N-Acylierung und Abspalten der O-Silylgruppen) in ein und demselben Reaktionsmedium durchgeführt werden können. Das überschüssige Silylierungsreagens, sowie auch das überschüssige Acylierungsmittel, werden dabei vorteilhaft unter den Bedingungen der Solvolyse zerstört und in flüchtige Produkte umgewandelt; die Silylhalogenide liefern dabei Chlorwasserstoff, der die Solvolyse vorteilhaft katalysiert.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Isocyanatocarbonsäureester der Formel III und die anderen reaktionsfähigen Carbaminsäurederivate sind bekannt oder können in an sich bekannter konventioneller Weise, z.B. durch Behandeln eines Aminosäureesters in Form eines Säureadditionssalzes davon, und gegebenenfalls unter Schutz einer als Substituent vorhandenen, nicht umzusetzenden Amino- oder Hydroxygruppe mit einer mindestens äquivalenten, vorzugsweise überschüssigen Menge Phosgen, gegebenenfalls in Anwesenheit eines nicht-acylierbaren Amins (wie eines oben genannten) erhalten werden. Erhaltene Verbindungen der Formel III mit geschützter Amino- oder Hydroxygruppe werden vorteilhaft als solche in der Hauptreaktion eingesetzt und die Schutzgruppe erst nachträglich abgespalten.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Verfahren b)

Als inen Acylrest Ac einführende Mittel werden di üblichen, zu diesem Zweck allgemein gebräuchlichen Acylierungsmittel verwendet; insbesondere verwendet man Acylierungsmittel der Formel AcY, worin Ac die oben angegebenen allgemeinen und hervorgehobenen Bedeutungen hat, und Y eine reaktionsfähige funktionell abgewandelte Hydroxylgruppe ist oder ein zusätzliche einfache Bindung zum Rest Ac darstellt, deren anderes Ende ein Wasserstoffatom im Rest Ac ersetzt.

Ein Acylierungsmittel, das sich vom oben definierten Acylrest Ac ableitet, ist insbesondere ein solches, worin Y eine veresterte Hydroxylgruppe ist, beispielsweise eine solche, die mit einer starken anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, (z.B. Chlor-, Brom- oder Iodwasserstoffsäure), einer Pseudohalogenwasserstoffsäure, wie Azolid oder Imidazol (unter Abspaltung des H-Atoms von 1-N-Atom), einer sauerstoffhaltigen Mineralsäure, wie Phosphorsäure und insbesondere Schwefelsäure, oder einer starken organischen, wie aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, (z.B. Methan- und Ethan- bzw. Benzol-, p-Toluol-, p-Nitrobenzol- und p-Chlorbenzolsulfonsäure) verestert wird. Eine derartige veresterte Gruppe bildet dann mit dem Acylrest ein gemischtes Anhydrid. Darunter besonders hervorzuheben sind gemischte Anhydride mit Halogenwasserstoffsäuren oder Pseudohalogenwasserstoffsäuren, wie Säurebromide, Säurechloride, Säureazide und 1-Imidazolyl-Derivate der Formel R^o-CO-Hal bzw. R^o-O-CO-Hal, worin Hal Brom oder Azido oder vorzugsweise Chlor oder 1-Imidazolyl bedeutet und R^o die oben genannten Bedeutungen hat. Als ein Reagens dieses Typs, welches insbesondere bei Herstellung von Ausgangsstoffen für die Verfahrensvariante b) von Wichtigkeit ist, sind Phosgen und sein weniger toxisches Analogon Bis-(1-imidazolyl)-carbonyl (und ähnliche Reagentien) zu erwähnen. Diese setzt man in der Regel in äquimolaren Mengen ein, so dass die zweite reaktionsfähige Gruppe Y im Produkt erhalten bleibt und nachträglich abgewandelt werden kann.

Als Beispiel für ein Acylierungsmittel AcY zur Einführung eines Dimedekylamino-carbonylrestes, z.B. des Diethylamino-carbonylrestes, sei Dimedekyl-carbamoylchlorid, z.B. Diethylcarbamoylchlorid, genannt.

Die reaktionsfähige veresterte Hydroxylgruppe kann aber auch entweder durch den Rest einer anderen Carbonsäure, insbesondere einer stärkeren Carbonsäure, wie der Ameisensäure, Chloressigsäure oder vornehmlich der Trifluoresigsäure, verestert werden und einem gemischten Anhydrid zugrundeliegen, oder aber durch denselben Acylrest verestert werden und ein symmetrisches Carbonsäureanhydrid der Formel Ac¹-O-Ac¹, insbesondere eines der Formeln R^o-CO-O-CO-R^o oder R^o-O-CO-O-CO-O-R^o bilden.

Acylierungsmittel der Formel AcY, in welchen Y eine zusätzliche Bindung zum Rest Ac darstellt, leiten sich insbesondere von Acylresten der Carbonsäuren ab, die am C-Atom, das der Carboxylgruppe benachbart ist, Wasserstoff tragen; sie gehören der Kategorie der Ketene der Formel R^o₂-C=O, worin R^o für Hydrocarbyliden steht, d.h. für einen zweiwertigen, dem Rest R^o entsprechenden Rest aliphatischen Charakters, in welchem das funktionalisierte Kohlenstoffatom durch einfache Bindungen mit benachbarten Kohlenstoff- und/oder Wasserstoffatomen verbunden ist.

Die Umsetzung mit dem Acylierungsmittel der Formel AcY erfolgt unter bekannten Verfahrensbedingungen, die in der organischen Chemie allgemein für die Acylierung von Aminen gebräuchlich sind, üblicherweise bei Temperaturen zwischen dem Gefrierpunkt und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches, wie im Temperaturbereich von etwa -10 bis etwa +160°, insbesondere von etwa +20 bis etwa +50°, beim atmosphärischen oder erhöhten Druck, in heterogener Phase (wie Suspension) unter Rühren oder Umschütteln, oder vornehmlich in homogener flüssiger Phase, wie in einem Überschuss von flüssigem Reagens oder insbesondere in Anwesenheit von Lösungsmitteln, insbesondere organischen Lösungsmitteln, und gegebenenfalls in Gegenwart von säurebindenden anorganischen oder organischen Mitteln. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise aprotische organische Lösungsmittel niedriger Polarität, wie halogenierte, insbesondere chlorierte, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Dichlormethan, und insbesondere polare aprotische Lösungsmittel, wie aliphatische und cyclische Ether, z.B. Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan und Diisopropylether bzw. Dioxan und Tetrahydrofuran, niederaliphatische Ester und Amide, wie Ethylacetat bzw. Formamid, Acetamid, N,N-Dimethylacetamid und Dimethylformamid, sowie Acetonitril, Dimethylsulfoxid und Hexamethylphosphortriamid; die Lösungsmittel können auch in zweckmässigen Kombinationen, z.B. zur Erhöhung der Löslichkeit von Komponenten, eingesetzt werden.

Als säurebindende Mittel können im Prinzip beliebige basische Verbindungen zugezogen werden, wie einerseits organische stickstoffhaltige Basen, z.B. tertiäre Amine vom Typ Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N,N-Dimethylamin, N-Ethylpiperidin oder N,N'-Dimethylpiperazin, oder aromatische heterocyclische Basen vom Typ Pyridin, Collidin, Chinolin oder 4-Dimethylaminopyridin, andererseits basisch reagierende anorganische Verbindungen, wie Alkalimetallhydroxide, -carbonate und -hydrocarbonate, sowie Salze von Carbonsäuren, wie Natrium- oder Kaliumacetat. Schliesslich können, diese Rolle auch neutral reagierende stickstoffhaltige Verbindungen übernehmen, die zugleich oft auch vorteilhafte Lösungsmittel darstellen, z.B. Carbonsäureamide, insbesondere niederaliphatische Carbonsäureamide, wie die oben genannten, und cyclische Amide, wie N-Methylpyrrolidon, sowie Amidoderivate der Kohlensäure, wie Urethane und Harnstoff. Umgekehrt können die oben erwähnten Basen, insbesondere die vom Typ Pyridin, als Lösungsmittel dienen.

Falls der Hydrocarbylrest R^o durch funktionelle Gruppen substituiert ist, die während der Acylierung mitreagieren könnten, wie freie Carboxyl-, Hydroxyl- und insbesondere Aminogruppen, werden diese vornehmlich vorübergehend geschützt, oder vorzugsweise im angewandten Acylierungsmittel bereits in geschützter Form vorliegen, und nach erfolgter Acylierung von diesen Schutzgruppen befreit.

So z.B. gehört zu den gewöhnlichsten Methoden zum Schutz von Carboxylgruppen die Veresterung. Die Freisetzung einer veresterten Carboxylgruppe erfolgt im allgemeinen durch konventionelle Hydrolyse, vor

allem unter Einwirkung von Basen (wie vornehmlich von Alkalimetall-hydroxiden, -carbonaten der -hydrocarbonaten), oder aber, bei geeigneten Estern, wie solchen v n tertären Alkoholen (z.B. tert-Butylalkohol), durch Acidolyse, z.B. mittels Fluorwasserstoff oder Trifluoresigsäure. Est r mit B nzylalkoholen können auch durch konventionelle Hydrogenolyse abgespalten werden.

Die zum vorübergehenden Schutz v n Hydroxygruppen, sowi v n primären und sekundären Aminogruppen verwendbaren Schutzgruppen entsprechen denjenigen, die oben eingehend diskutiert wurden. 5

Die Ausgangsstoffe für Verfahren b) erhält man durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV, worin B für eine Aminoschutzgruppe steht, gemäss Verfahren a).

Bei den Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe 10 und Verfahren zu ihrer Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen der Verfahren, bei denen ein Ausgangsstoff in Form eines reaktionsfähigen Derivats oder eines Salzes verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen zur parenteralen oder enteralen Applikation, die als Wirkstoff eine der neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I, insbesondere eine der oben für diese Anwendung hervorgehobenen, enthalten. Besonders bevorzugt sind Präparate und Zusammensetzungen zur enteralen, wie Insbesondere oralen Verabreichung. Da die Resorption des Wirkstoffs nach oraler Applikation hauptsächlich aus dem Darm, insbesondere aus dem Dünndarm, erfolgt, werden solche oralen Darreichungsformen bevorzugt, die mit einem Magensaft-resistenten Ueberzug versehen sind. Die Präparate enthalten den Wirkstoff allein oder vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial, insbesondere in einer Menge, die zur Behandlung von krankhaften Zuständen in Warmblütern einschliesslich des Menschen, welche mit einem Ueberschuss an Eisen(III) oder Aluminium im Körper zusammenhängen oder durch Eisen(III)-abhängige pathogene Organismen verursacht werden, wirksam ist. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Krankheit, sowie von der Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellem Zustand, sowie von der Applikationsweise ab, im allgemeinen entspricht sie jedoch auf molarer Basis mengenmässig etwa derjenigen für parenteral appliziertes Desferrioxamin B oder einem Salz davon. 15 20 25

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise von etwa 5 % bis etwa 95 % des Wirkstoffs, wobei einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 90 % und nicht-einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise etwa 5 % bis etwa 20 % Wirkstoff aufweisen; pharmazeutische Präparate in Dosiselheitsform, wie Dragées, Tabletten oder Kapseln, bzw. Suppositorien enthalten von etwa 0,1 g bis etwa 3,0 g, vorzugsweise von etwa 0,3 g bis etwa 1,0 g des Wirkstoffs. 30

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit einem oder mehreren festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht, gegebenenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragées-Kernen verarbeitet. 35

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärken, z.B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Zusätzliche Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinäsure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. 40 45

Dragée-Kerne werden mit geeigneten, vorzugsweise Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden. 50

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In welchen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten oder wachsartigen Substanzen, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können. 55 60 65

Weitere orale Applikationsformen sind z.B. in üblicher Weise bereitete Sirups, die den Wirkstoff z.B. in suspendierter Form und in einer Konzentration von ca. 5 % bis 20 %, vorzugsweise ca. 10 % oder in einer ähnlichen Konzentration, die z.B. beim Abmessen v n 5 oder 10 ml eine geeignete Einzeldosis ergibt, enthalten. Ferner kommen z.B. auch pulverförmige oder flüssige Konzentrate zur Bereitung von Shakes, z.B. in Milch, in Betracht. Solche Konzentrate können auch in Einzeldosismengen abgepackt sein.

- Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, bei denen, wie oben beschrieben worden ist, in Ueberschuss von Eisen(III) oder Aluminium im Körper vorhanden ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine präphylaktisch oder therapeutisch wirksame Menge, insbesondere eine zur Behandlung von krankhaften Zuständen in Warmblütern einschließlich des Menschen, welche mit einem Ueberschuss an Eisen(III) oder Aluminium im Körper zusammenhängen oder durch Eisen(III)-abhängige pathogene Organismen verursacht werden, wirksame Menge einer Verbindung der Formel I, vorzugsweise peroral, verabreicht. Dabei verwendet man in erster Linie die obengenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen, wobei man einem Warmblüter von etwa 70 kg Gewicht eine tägliche Dosis von etwa 0,5 g bis etwa 15 g, vorzugsweise von etwa 1,5 g bis etwa 7,5 g einer Verbindung der vorliegenden Erfindung verabreicht.
- 10 Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Die säulenchromatographische Reinigung von Verbindungen der Formel I wird, wenn nicht anders angegeben, in Dichlormethan-Isopropanol mit einem Gehalt von bis zu 5 Volumenprozent Isopropanol durchgeführt. Die Fraktionengröße beträgt, wenn nicht anders angegeben, 150 ml.

- 15 Die R_f-Werte werden, wenn nicht anders angegeben, auf Kieselgel Dünnschichtplatten in den folgenden Lösungsmittelsystemen (v/v) ermittelt:

- (1): Methylenchlorid-Aceton (7:3)
- (2): Methylenchlorid-Isopropanol (9:1)
- (3): Methylenchlorid-Methanol (9:1)
- (4): Methylenchlorid-Methanol (4:1)

- 20 Zum Beispiel bedeutet R_f(1) ein im System (1) ermittelter R_f-Wert.
Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie wird, wenn nicht anders angegeben, in folgendem System durchgeführt:
Säule: Hypersil ODS (ein mit C₁₈-Kohlenwasserstoffketten modifizierter, sphärischer, poröser Silikagelträger),
25 Korngröße (Durchmesser) 5 µm, Länge 120 mm, Durchmesser 4,6 mm, Lösung A = 2,5 millimolarer Phosphatpuffer pH 3,0, Lösung B = 20 % Lösung A und 80 % Acetonitril, Gradient:

Minuten	% A	% B	Fluss [ml/Minuten]
30 0	100	0	2,3
12	0	100	2,3
14	100	0	2,3
35 15	100	0	2,3

Die durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie erhaltenen R_f-Werte werden im folgenden als R_f(HPLC) bezeichnet.

- 40 In den nachfolgenden Beispielen werden die Umsetzungen mit den verschiedenen Isocyanaten und die Herstellung der Isocyanate unter Feuchtigkeitsausschluss, d.h. unter absoluten Bedingungen durchgeführt.

- Beispiel 1:
Zu 7,04 g (10 mMol) N-(2-Butoxy-ethoxycarbonyl)-desferrioxamin B in 500 ml Pyridin gibt man zunächst 2,8 ml (20 mMol) Triethylamin und dann 4,5 ml (40 mMol) Isocyanatoessigsäureethylester und röhrt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Man deaktiviert das überschüssige Reagenz mit Methanol, dampft ein, löst den Rückstand in 300 ml Methylenchlorid, wäscht mehrmals mit Wasser und chromatographiert über eine Säule mit Kieselgel (15-25 µm). Man erhält aus den Fraktionen 5-11 N-(2-Butoxyethoxy-carbonyl)-O,O'-tri-(ethoxycarbonylmethylcarbamoyl)-desferrioxamin B als farbloses hygroskopisches Harz; R_f(1) = 0,10, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,85, R_f(4) = 0,90, R_f(HPLC) = 8,80 Minuten (Edukt: 6,71 Minuten).

Aus den Fraktionen 12-17 erhält man die entsprechende Verbindung, die jedoch nur zwei, statt 3 Carbamoylgruppen trägt.

- Das Ausgangsprodukt erhält man folgendermassen:
- 55 Stufe 1.1:
19,6 ml (150 mMol) 2-Butyloxyethanol in 300 ml Toluol werden mit 75 ml (150 mMol) 20%igem Phosgen in Toluol versetzt und 3 Stunden bei 100°C geröhrt. Die Reaktionslösung, die Chlorameisensäure-(2-butyloxyethyl)-ester, enthält, wird abgekühlt und in Stufe 1.2 weiterverwendet.
- 60 Stufe 1.2:
Zu 45,92 g (70 mMol) Desferrioxamin B-methansulfonat in 800 ml Pyridin werden 106 ml (840 mMol) Trimethylchlorsilan gegeben. Nach zweistündigem Röhren bei Raumtemperatur tropft man zu der erhaltenen Reaktionslösung, welche N,O,O',O"-Tetra-(trimethylsilyl)-desferrioxamin B enthält, 240 ml (90 mMol) der gemäss Stufe 1.1 erhaltenen Reaktionslösung innerhalb von 30 Minuten. Nach zweistündigem Röhren bei Raumtemperatur aktiviert man das überschüssige Reagenz durch Zugabe von 400 ml Methanol und

dampft ein. Der Rückstand wird aus 500 ml Wasser kristallisiert. Die Kristalle werden in Essigsäureethylester aufgenommen, verrührt und filtriert. Man erhält N-(2-Butoxy-ethoxy-carbonyl)-desferrioxamin B; Smp. 143-144°C.

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 erhält man aus 7,04 g (10 mMol) N-(2-Butoxy-ethoxy-carbonyl)-desferrioxamin B (s. Stufe 1.2) und 120 ml (40 mMol) des 3-Isocyanato-propionsäure-ethylester enthaltenden Reaktionsgemisches aus Stufe 2.1 N-(2-Butoxyethoxy-carbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B als hygroskopisches öliges Harz; R_f(1) = 0,10, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,80, R_f(4) = 0,95, R_f(HPLC) = 9,02 Minuten (Edukt: 6,71 Minuten).

Aus den Fraktionen 13-17 erhält man die entsprechende Verbindung, die jedoch nur zwei, statt 3 Carbamoylgruppen trägt.

Das Ausgangsprodukt erhält man folgendermassen:

Stufe 2.1:

30,72 g (200 mMol) β-Alanin-ethylester-hydrochlorid in 450 ml Toluol versetzt man mit 120 ml (240 mMol) 20%igem Phosgen in Toluol und röhrt 6 Stunden bei 120°C. Danach kühlst man ab und setzt einen Teil des Reaktionsgemisches wie oben beschrieben weiter um.

Beispiel 3:

Analog Beispiel 1 erhält man aus 7,20 g (10 mMol) N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-desferrioxamin B und Isocyanatoessigsäureethylester N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B als öliges hygroskopisches Harz; R_f(1) = 0,10, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,80, R_f(4) = 0,90, R_f(HPLC) = 8,05 Minuten (Edukt: 5,70 Minuten).

Das Ausgangsprodukt erhält man folgendermassen:

Stufe 3.1:

Analog Stufe 1.1 setzt man 13,6 ml (100 mMol) Diethylenglykol-monoethylether zu einer Chloramelsensäure-[2-(2-ethoxy-ethoxy)-ethyl]-ester enthaltenden Reaktionslösung um, von der ein Teil nach dem Abkühlen in Stufe 3.2 weiterverwendet wird.

Stufe 3.2:

Analog Stufe 1.2 setzt man 26,24 g (40 mMol) Desferrioxamin B-methansulfonat zunächst mit 61 ml (480 mMol) Trimethylchlorsilan und dann mit 150 ml (50 mMol) der gemäss Stufe 3.1 erhaltenen Reaktionslösung um, röhrt nicht 2, wie in Stufe 1.2, sondern 20 Stunden bei Raumtemperatur und arbeitet analog Stufe 1.2 auf. Man erhält N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-desferrioxamin B; Smp. 138-139°C.

Beispiel 4:

Analog Beispiel 2 erhält man aus 3,60 g (5 mMol) N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-desferrioxamin B (s. Stufe 3.2) N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B als hygroskopisches öliges Harz; R_f(1) = 0,10, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,80, R_f(4) = 0,95, R_f(HPLC) = 8,32 Minuten (Edukt: 5,70 Minuten).

Beispiel 5:

Analog Beispiel 2 erhält man aus 7,48 g (10 mMol) N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-desferrioxamin B N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B als hygroskopisches öliges Harz; R_f(1) = 0,10, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,80, R_f(4) = 0,95, R_f(HPLC) = 9,03 Minuten (Edukt: 6,74 Minuten).

Aus späteren Fraktionen der Säulenchromatographie erhält man die entsprechende Verbindung, die jedoch nur zwei, statt 3 Carbamoylgruppen trägt.

Das Ausgangsprodukt erhält man folgendermassen:

Stufe 5.1:

25,5 ml (150 mMol) Diethylenglykolmonobutylether werden analog Stufe 1.1 umgesetzt. Die Reaktionslösung enthält Chloramelsensäure-[2-(2-butoxy-ethoxy)-ethyl]-ester.

Stufe 5.2:

Analog Stufe 1.2 setzt man 45,92 g (70 mMol) Desferrioxamin B-methansulfonat in 800 ml Pyridin zunächst mit 53 ml (420 mMol) Trimethylchlorsilan und dann mit 250 ml (90 mMol) der gemäss Stufe 5.1 erhaltenen Reaktionslösung um, röhrt nicht 2, wie in Stufe 1.2, sondern 6 Stunden und arbeitet analog Stufe 1.2, jedoch Kristallisation aus 800 statt 500 ml Wasser, auf. Man erhält N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-desferrioxamin B; Smp. 140-141°C, R_f(HPLC) = 6,74 Minuten.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel 6:

Analog Beispiel 1 erhält man aus 7,48 g (10 mMol) N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-desferrioxamin B (s. Stufe 5.2) N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B in Form eines stark hygroskopischen, weißen Schaumes; R_f(1) = 0,15, R_f(2) = 0,75, R_f(3) = 0,85, R_f(4) = 0,90, R_f(HPLC) = 8,85 Minuten (Edukt: 6,74 Minuten).

Beispiel 7:

Analog Beispiel 2 erhält man aus 6,90 g (10 mMol) N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-desferrioxamin B N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B als hygroskopisches, öliges Harz; R_f(1) = 0,05, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,80, R_f(4) = 0,95, R_f(HPLC) = 8,29 Minuten (Edukt: 5,89 Minuten).

Aus späteren Fraktionen der Säulenchromatographie erhält man die entsprechende Verbindung, die jedoch nur zwei, statt 3 Carbamoylgruppen trägt.

Das Ausgangsprodukt erhält man folgendermassen:

15 Stufe 7.1:

Analog Stufe 1.1 versetzt man 14 ml (150 mMol) Glykolsäureethylester in 300 ml Toluol mit 75 ml (150 mMol) 20%igem Phosgen in Toluol, röhrt 3 Stunden bei 100°C und kühlt ab. Die Reaktionslösung enthält Chloramelsensäure-(ethoxycarbonyl-methyl)-ester.

20 Stufe 7.2:

Analog Stufe 5.2 setzt man 45,92 g (70 mMol) Desferrioxamin B-methansulfonat zunächst mit Trimethylchlorsilan um, tropft dann 240 ml (90 mMol) der gemäss Stufe 7.1 erhaltenen Reaktionslösung innerhalb von 30 Minuten zu, röhrt 5 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt mit weiteren 50 ml (20 mMol) der gemäss Stufe 7.1 erhaltenen Lösung, röhrt über Nacht, versetzt nochmals mit 50 ml (20 mMol) der Lösung, röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur, desaktiviert mit Methanol, dampft ein, kristallisiert den Rückstand aus 300 ml Wasser, nimmt die Kristalle in 1000 ml Essigsäureethylester auf, verröhrt und filtriert. Man erhält N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-desferrioxamin B; Smp. 111-112°C, R_f(HPLC) = 5,89 Minuten.

30 Beispiel 8:

Analog Beispiel 1 erhält man aus 7,48 g (10 mMol) N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-desferrioxamin B (s. Stufe 7.2) N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B (isoliert aus den Fraktionen 7-12 der Säulenchromatographie) in Form eines hygroskopischen weißen Schaumes; R_f(1) = 0,05, R_f(2) = 0,70, R_f(3) = 0,85, R_f(4) = 0,90, R_f(HPLC) = 8,09 Minuten (Edukt: 5,89 Minuten).

Aus den Fraktionen 13-17 erhält man die entsprechende Verbindung, die jedoch nur zwei, statt 3 Carbamoylgruppen trägt.

Beispiel 9:

Analog Beispiel 2 erhält man aus N-(tert. Butyloxycarbonyl)-desferrioxamin B N-(tert. Butyloxycarbonyl-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B in Form eines amorphen, glasartig zerfallenden Schaums; R_f(HPLC) = 9,05 Minuten (Edukt: 6,66 Minuten).

Das Ausgangsprodukt erhält man folgendermassen:

45 Stufe 9.1:

Aus N,O,O',O"-Tetra-(trimethylsilyl)-desferrioxamin B (erhalten gemäss Stufe 1.2) und tert. Butansäureanhydrid erhält man N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-desferrioxamin B; Smp. 136-137°C, R_f(3) = 0,20.

Beispiel 10:

Kapseln, enthaltend 0,25 g Wirkstoff, z.B. einer der in den Beispielen 1 - 9 beschriebenen Verbindung der Formel I, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln):

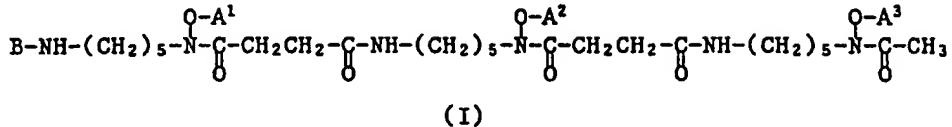
55	Wirkstoff	250 g
	Talk	36 g
	Welzenstärke	24 g
	Magnesiumstearat	16 g
	Laktose	4 g
60		330 g

Die pulverförmigen Substanzen werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm getrieben und gemischt. Portionen von je 0,33 g des Gemisches werden mittels einer Kapselfüllmaschine in Gelatine-Kapseln abgefüllt, welche mit einem Magensaft-resistenten Überzug versehen sind.

Patentsprüche

1. Eine Verbindung der Formel I.

5



10

in welcher mindestens einer der Reste A¹, A² und A³ für einen Carbamoylrest der Teilformel -CO-NH-Alk-CO-O-R¹ (II) steht, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl und Alk unsubstituiertes oder durch Hydroxyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl oder Indolyl substituiertes C₁-C₇-Alkylen bedeuten, und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen von einer Carbonsäure abgeleiteten Acylrest Ac stehen, und B für Wasserstoff oder einen Acylrest Ac steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O-)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, oder ein Salz einer solchen Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften.

15

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin A¹, A² und A³ je ein und denselben Carbamoylrest der Teilformel II und B einen Acylrest bedeuten, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O-)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist.

20

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2 der Formel I, in welcher B C₂-C₁₀-Alkanoyl, (C₁-C₉-Alkoxy)-carbonyl, Dnierederalkylamino-carbonyl, lineares Mono-, Di- oder Tri-oxa-alkoxy-carbonyl mit bis zu 18 Kettengliedern oder ω -(C₁-C₄-Alkoxy carbonyl)-niederalkoxycarbonyl bedeutet.

25

4. Eine Verbindung gemäss Ansprüche 1-3 der Formel I, worin im Rest der Teilformel II R¹ einen linearen C₁-C₄-Alkyrest und Alk einen linearen C₁-C₇-Alkylenrest, dessen freie Valenzen von beiden endständigen C-Atomen ausgehen, darstellen.

30

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils für einen Carbamoylrest der Teilformel II stehen, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl und Alk C₁-C₅-Alkylen bedeuten, und B für 2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxycarbonyl, 2-[2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxy]-ethoxycarbonyl oder Ethoxycarbonylmethoxycarbonyl steht.

35

6. Eine Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils für einen Carbamoylrest der Teilformel II stehen, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl und Alk Methylen oder Ethylen bedeuten, und B für 2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxycarbonyl, 2-[2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxy]-ethoxycarbonyl, Ethoxycarbonylmethoxycarbonyl oder (C₁-C₄-Alkoxy)-carbonyl steht.

40

7. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-3 und 5 der Formel I, worin im Rest der Teilformel II R¹ ein lineares C₁-C₄-Alkyl und Alk ein lineares oder einmal verzweigtes C₁-C₆-1,1-Alkylen darstellen.

45

8. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 der Formel I, worin im Rest der Teilformel II R¹ ein lineares C₁-C₄-Alkyl und Alk Methylen oder Ethylen darstellen.

50

9. Eine Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-(2-Butoxy-ethoxy-carbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B, N-(2-Butoxy-ethoxy-carbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B, N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)ethoxycarbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B,

55

N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B,

58

N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B,

60

N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B,

62

N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B,

64

N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B und

66

N-(tert.Butyloxycarbonyl-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B.

10. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-9 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

68

11. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend neben pharmazeutischem Trägermaterial als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1-9 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salze einer solchen Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften.

70

12. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die für die Anwendung zur Behandlung von krankhaften Zuständen in Warmblütern einschließlich des Menschen, welche mit einem Ueberschuss an Eisen(III) oder Aluminium

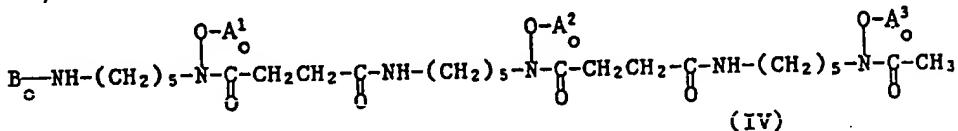
65

EP 0 346 281 A1

Im Körper zusammenhängen oder durch Eisen(III)-abhängige pathogene Organismen verursacht werden, bestimmt sind.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder eines Salzes einer solchen Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 5 a) ein Derivat von Desferrioxamin B der Formel IV,



10

15

20

25

worin B_0 ein Acylrest Ac, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, oder eine Aminoschutzgruppe ist und mindestens eines der Symbole A¹, A² und A³ Wasserstoff bedeutet und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ einen oben definierten Acylrest Ac bedeuten, mit einem Isocyanatocarbonsäureester der Formel III,
 $\text{O}=\text{C}=\text{N-Alk-CO-O-R}'_1$ (III)

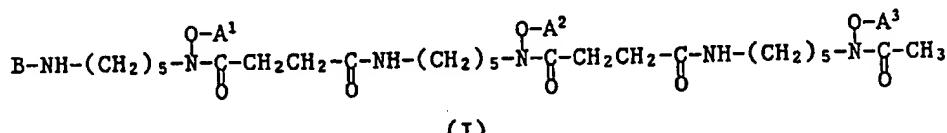
worin R'₁ und Alk die oben genannten Bedeutungen haben, wobei, falls im Rest Alk Amino- oder Hydroxygruppen vorhanden sind, diese durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, umsetzt, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin B für einen Acylrest steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, eine Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, eine Verbindung der Formel I, worin B für Wasserstoff oder eine Silylgruppe steht, acyliert, und, wenn erwünscht, nach Durchführung der Verfahren a) oder b) eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in eines ihrer Salze umwandelt oder eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer Salze freisetzt.

Patentansprüche für folgende Vertragstaaten: ES, GR

30

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,



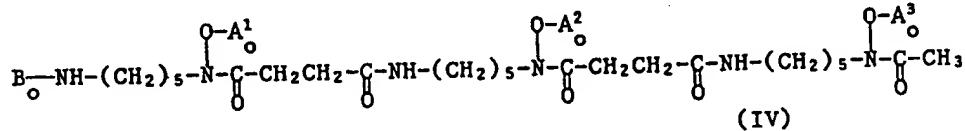
35

40

45

In welcher mindestens einer der Reste A¹, A² und A³ für einen Carbamoylrest der Teilformel -CO-NH-Alk-CO-O-R'₁ (II) steht, worin R'₁ C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl und Alk unsubstituiertes oder durch Hydroxyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Carbamoyl, Phenyl, Hydroxyphenyl, Methoxyphenyl oder Indolyl substituiertes C₁-C₇-Alkylen bedeuten, und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen von einer Carbonsäure abgeleiteten Acylrest und A³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder einen Acylrest Ac steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, Ac stehen, und B für Wasserstoff oder einen Acylrest Ac steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, oder eines Salzes einer solchen Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) ein Derivat von Desferrioxamin B der Formel IV,



50

55

60

65

worin B_0 ein Acylrest Ac, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, oder eine Aminoschutzgruppe ist und mindestens eines der Symbole A¹, A² und A³ Wasserstoff bedeutet und die übrigen der Symbole A¹, A² und A³ einen oben definierten Acylrest Ac bedeuten, mit einem Isocyanatocarbonsäureester der Formel III,
 $\text{O}=\text{C}=\text{N-Alk-CO-O-R}'_1$ (III)

worin R'₁ und Alk die oben genannten Bedeutungen haben, wobei, falls im Rest Alk Amino- oder Hydroxygruppen vorhanden sind, diese durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, umsetzt, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin B für einen Acylrest steht, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, eine Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, eine Verbindung der Formel I, worin B für Wasserstoff oder eine Silylgruppe steht und A¹, A² und A³ die obengenannten Bedeutungen haben, acyliert, und, wenn erwünscht, nach Durchführung der

- Verfahren a) der b) eine erhaltene freie Verbindung der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften in eines ihrer Salze umwandelt oder eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer Salz freisetzt.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, worin A¹, A² und A³ je ein und denselben Carbamoylrest der Teilformel II und B einen Acyrest bedeuten, welcher von Alkyl-O-(CH₂-CH₂-O)_qCO-, worin q eine Zahl grösser als 5 bedeutet, verschieden ist, herstellt. 5
3. Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher B C₂-C₁₀-Alkanoyl, (C₁-C₉-Alkoxy)-carbonyl, Diniederalkylamino-carbonyl, lineares Mono-, Di- oder Tri-oxa-alkoxy-carbonyl mit bis zu 18 Kettengliedern oder ω -(C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl)-niederalkoxycarbonyl bedeutet, herstellt. 10
4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, worin im Rest der Teilformel II R¹ einen linearen C₁-C₄-Alkyrest und Alk einen linearen C₁-C₇-Alkylenrest, dessen freie Valenzen von beiden endständigen C-Atomen ausgehen, darstellen, herstellt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils für einen Carbamoylrest der Teilformel II stehen, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl und Alk C₁-C₅-Alkylen bedeuten, und B für 2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxycarbonyl, 2-[2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxy]-ethoxycarbonyl oder Ethoxycarbonylmethoxycarbonyl steht, herstellt. 15
6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher A¹, A² und A³ die gleiche Bedeutung haben und jeweils für einen Carbamoylrest der Teilformel II stehen, worin R¹ C₁-C₄-Alkyl und Alk Methylen oder Ethylen bedeuten, und B für 2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxycarbonyl, 2-[2-(C₂-C₄-Alkoxy)-ethoxy]-ethoxycarbonyl, Ethoxycarbonylmethoxycarbonyl oder (C₁-C₄-Alkoxy)-carbonyl steht, herstellt. 20
7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-3 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, worin im Rest der Teilformel II R¹ ein lineares C₁-C₄-Alkyl und Alk ein lineares oder einmal verzweigtes C₁-C₅-1,1-Alkylen darstellen, herstellt. 25
8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung der Formel I, worin im Rest der Teilformel II R¹ ein lineares C₁-C₄-Alkyl und Alk Methylen oder Ethylen darstellen, herstellt. 30
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man N-(2-Butoxy-ethoxy-carbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B herstellt.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man N-(2-Butoxy-ethoxy-carbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B herstellt. 35
11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B herstellt.
12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man N-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxycarbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B herstellt. 40
13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsstoffe so wählt, dass man eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B, N-[2-(2-Butoxy-ethoxy)-ethoxy-carbonyl]-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B, N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B, N-(Ethoxycarbonyl-methoxycarbonyl)-O,O',O"-tri-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B und N-(tert.Butyloxycarbonyl-O,O',O"-tri-(N-[2-ethoxycarbonyl-ethyl]-carbamoyl)-desferrioxamin B herstellt. 45
- 50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 81 0405

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
E	EP-A-0 300 969 (CIBA-GEIGY AG) * Beispiel 10 * ---	1	C 07 C 125/077 C 07 C 83/10 A 61 K 31/27
E	EP-A-0 271 443 (CIBA-GEIGY AG) * Beispiele 6,16 *	1,2,4,7 ,8,10- 13	
A	WO-A-8 503 290 (ORAL-D) * Insgesamt *	1	
A	WO-A-8 603 747 (CIBA-GEIGY AG) * Insgesamt *	1	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)			
C 07 C 125/00 C 07 C 83/00			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	21-08-1989	WELLS A.G.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument		
F : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		